

Linea di ricerca 2: Pediatria Clinica, Medicina Perinatale e Chirurgie Pediatriche

Titolo

Studi clinico-traslazionali delle patologie perinatali e pediatriche con basi genetiche o immunologiche

Coordinatori

Professor Mohamad Maghnie, Dottor Gian Marco Ghiggeri

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

L'obiettivo generale della linea di ricerca è creare una connessione diretta fra ricerca di base ed applicabilità dei concetti che da essa deriva. Il punto di forza è la ricchezza clinica dell'Istituto, la multifocalità associate alla disponibilità di risorse sperimentali e laboratoristiche. Esiste infine un legame fra i gruppi di ricerca che rende fisiologica l'interazione. Le grandi aree sono le malattie ad alto impatto, le potenzialità basate sulla disponibilità di tecnologie nell'area della genetica molecolare, della proteomica e della immunologia di base. Si propongono i temi riguardanti la caratterizzazione genetica di malattie ad alto impatto sociale quali il diabete mellito, l'asma, le malformazioni renali e dell'apparato respiratorio, le alterazioni dell'embriogenesi della tiroide; in parallelo si propongono percorsi atti a definire le basi immunologiche di malattie polmonari ed infiammatorie (rene, intestino); identificare cause genetiche di diabete gestazionale, di ritardo di crescita intrauterino, di deficit di ormone della crescita, delle malattie ipotalamo-ipofisarie, delle displasie scheletriche e di alcune malattie ossee, di diabete neonatale. Alcune malattie rare "multidisciplinari" che interessano il sistema nervoso centrale rappresentano un'opportunità di ricerca trasversale. Altro tema prioritario è lo studio dei meccanismi degenerativi precoci a carico di vari organi e tessuti, temi che coinvolgono la biologia cellulare e modelli sperimentali. Infine, sarà incrementata la ricerca nel trapianto d'organo solido. Come nei passati progetti esistono poi dei temi specialistici portati avanti da gruppi di ricerca mirati e che sono ri-confermati: markers ematici di stress ossidativo predittivi di danno cerebrale in fase acuta in pazienti con quadro clinico di sofferenza cerebrale acuta da ipo/anossia afferenti al PS del DEA, parametri dermoscopici peculiari del nevo congenito che possano migliorare la predittività clinica riguardo alla trasformazione maligna.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professor Mohamad Maghnie – U.O.C. Clinica Pediatrica

Dottor Corrado Occella – U.O.C. Dermatologia

Dottor Arrigo Barabino – U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva

Dottor Gian Marco Ghiggeri – U.O.C. Nefrologia, dialisi e trapianto

Dottor Oliviero Sacco – U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico

Dottor Salvatore Renna – U.O.C. Pronto Soccorso e Med. d'Urgenza Pediatrica

Dottor Marco Adriano – U.O.C. Ostetricia e Ginecologia

Dottor Luca Antonio Ramenghi – U.O.C. Patologia Neonatale

Dottor Gian Michele Magnano – U.O.C. Radiologia

Dottor Pietro Tuo – U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale pediatrica

Dottor Maurizio Marasini – U.O.C. Cardiologia

Dottor Lucio Zannini/Dottor Giuseppe Cervo – U.O.C. Cardiochirurgia

Professor Girolamo Mattioli – U.O.C. Chirurgia
Professor Paolo Capris – U.O.C. Oculistica
Dottor Silvio Boero – U.O.C. Ortopedia
Dottor Vincenzo Tarantino – U.O.C. Otorinolaringoiatria
Dottoressa Paola Barabino – U.O.C. Farmacia
Dottor Ubaldo Rosati - U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità
Dottor Riccardo Haupt – U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati
Dottor Salvatore Renna - U.O.S.D. Area Critica Medica
Dottoressa Emanuela Piccotti - U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI
Dottor Dario Paladini - U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale
Dottor Pietro Dalmonte/Dottoressa Nadia Vercellino - U.O.S.D. Centro Angiomi
Dottor Paolo Fiore – U.O.S.D. Centro Nutrizionale
Dottor Enrico Verrina – U.O.S.D. Centro di Dialisi
Professor Girolamo Mattioli – U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica
Dottor Filippo M. Senes – U.O.S.D. Microchirurgia Ricostruttiva e chirurgia della mano
Dottor Nicola Laffi – U.O.S.D. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica
Dottor Michele Torre – U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree
Dottor Giovanni Montobbio – U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale
Dottor Andrea Moscatelli – U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica

Attività 2016

U.O.C. Clinica Pediatrica – Direttore: Professor Mohamad Maghnie

Prosecuzione dei seguenti protocolli approvati da comitato etico:

1. Efficacia e tollerabilità di due terapie sostitutive in casi di amenorrea successiva a trattamento antitumorale in età pediatrica (Prot. n. IGG MOMA 001, RCT)

I dati preliminari mostrano un diverso outcome delle 2 diverse formulazioni estrogeniche sul profilo lipidico e sulla resistenza all'IGF1; dati da confermare da una numerosità statisticamente significativa, non ancora raggiunta; 16 pazienti hanno concluso 4 anni di protocollo raggiungendo gli obiettivi di estrogenizzazione e di soddisfazione al trattamento.

2. Studio della massa ossea e composizione corporea in neonati e lattanti con diverse tipologie di crescita intrauterina(Prot. n. IGG MOMA 006), osservazionale

I dati preliminari su 40 neonati pretermine valutati ad un'età corrispondente alla 40^a settimana gestazionale e 8 neonati a termine sembrano mostrare dimensioni scheletriche ridotte e ridotta BMC mediante DXA a parità di età cronologica nei neonati pretermine.

3. Messa a punto del range di riferimento dei marcatori ossei in età pediatrica (ref n 4)

4. VALUTAZIONE DEL FENOTIPO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI CON SINDROME DI ROHHADNET, OSSERVAZIONALE, multicentrico italiano. Pazienti arruolati: 7

5. Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry-Kamper, interventistico, multicentrico internazionale (9 nazioni). Alcune forme di fenilchetonuria (PKU) possono essere responsive alla BH4 cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi. La sapropterina (Kuvan) è versione sintetica della BH4. L'obiettivo primario consiste nella valutazione della sicurezza a lungo termine nei soggetti trattati; secondariamente, ottenere informazioni su indicatori di crescita, grado di aderenza alla terapia e alla dieta e su sensibilità a lungo termine. Attualmente sono stati inseriti dal nostro Centro 10 pazienti.

6. **Screening neonatale per il difetto di ADA SCID** (immunodeficienze combinate gravi). Obiettivo: valutazione dell'attuabilità di inserimento nel pannello di malattie sottoposte a screening neonatale allargato del difetto di ADA-SCID. E' stato messo a punto il metodo analitico mediante spettrometria di massa tandem sugli spot di sangue dei neonati sottoposti attualmente a screening. Studi relativi alla concentrazione di adenosina in neonati a termine e neonati in regime di protocollo speciale hanno evidenziato correlazioni fra i suoi livelli, lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio relativo al neonato pre-termine, rendendo tale marcatore un plausibile candidato per la diagnosi precoce di patologie neonatali e per la valutazione dell'efficacia di eventuali interventi terapeutici.
7. **Studio genetico del Diabete mellito tipo Mody.**

U.O.C. Dermatologia – Direttore: Dottor Corrado Occella

“Studio clinico della vitamina d nei pazienti con alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi in età pediatrica”

Sono stati reclutati 5 pazienti affetti da psoriasi severa (PASI > 10), 14 pazienti con alopecia areata totale o in chiazze multiple e 7 pazienti con dermatite atopica moderata-severa (SCORAD >20). Contemporaneamente sono stati arruolati controlli corrispondenti per sesso e età.

Su tutti i pazienti è stata valutata la concentrazione sierica della 25 idrossivitamina D.

In accordo con le direttive della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione e dell'American Academy of Pediatrics il valore di 20 ng/mL di 25 idrossivitamina D sierica è stato individuato come cut off per definire la deficienza di vit D.

I valori tra 20 e 29,9 ng/mL indicano una insufficienza di Vit D che si considera sufficiente a concentrazioni ematiche di 25 idrossivitamina D \geq 30 ng/mL.

5 pazienti con dermatite atopica avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 2 presentavano valori insufficienti

4 pazienti con psoriasi avevano valori normali di 25 idrossivitamina D mentre 1 presentava valori insufficienti

La prevalenza dei pazienti con deficit di vitamina D non si discostava da quella dei controlli

Dei 14 pazienti con alopecia areata 12 presentavano bassi valori di 25 idrossivitamina D (10 insufficienti e 2 deficienti).

La prevalenza dei pazienti con bassi valori di vit D nell'alopecia areata (85%) è risultata significativamente più alta che nei controlli (33%).

I risultati confermano, nel nostro campione di pazienti l'associazione tra bassi livelli di Vitamina D e alopecia areata.

U.O.C. Pediatria III ad indirizzo gastroenterologico con endoscopia digestiva – Direttore: Dottor Arrigo Barabino

La ricerca ha riguardato la genetica, la clinica, gli aspetti endoscopici e la chirurgia delle malattie gastroenterologiche. Sono stati portati a termine i seguenti studi. **A)** Indagine multicentrica italiana sul sanguinamento intestinale in 51 bambini sottoposti a terapia con FANS. L'ematemesi è stato il sintomo più frequente (33%). La gastroscopia ha dimostrato lesioni gastriche, duodenali ed esofagee rispettivamente nel 62, 33 e 15%. Ibuprofene è stato il farmaco più usato. Il 94% dei bambini hanno ricevuto terapia medica, mentre il 6% tamponamento endoscopico. **B)** Correlazione tra varianti del gene ACTG2 dell'actina e presenza e severità di megavesicica in bambini affetti da pseudo-ostruzione intestinale cronica. Varianti missense in eterozigosi di ACTG2

sono state evidenziate in 10 bambini con sindrome megavesicica-microcolon-ipoperistalsi o pseudo-ostruzioni intestinali croniche. Questo riscontro fornisce evidenze su una correlazione tra il fenotipo clinico e il genotipo al locus di ACTG2 contribuendo a migliorare la diagnosi e la prognosi di queste gravi condizioni. **C)** Follow-up a lungo termine e necessità di re-intervento in bambini operati di Nissen per reflusso-gastroesofageo Sono stati studiati 162 bambini con 179 Nissen. Comorbidità presenti nel 73%, in particolare compromissione neurologica con comizialità (73%). Re-intervento di Nissen nel 14% con comorbidità dimostrate fattori di rischio, specialmente nei pazienti neurologici. La percezione dei genitori a una mediana di F-up di 51 mesi era eccellente o buona nell'85%. **D)** Fattori di rischio e morbidity delle ileostomie confezionate per via laparoscopica in bambini con colite ulcerosa. 72 ileostomie in 37 pazienti. 8 complicanze con fattori di rischio identificati nell'uso pre-operatorio di azatioprina (AZA) e nell'eccedenza ponderale. **E)** Studio multicentrico italiano su effetto clinico dell'uso precoce vs tardivo di AZA in 121 bambini affetti da colite ulcerosa. L'avvio entro 6 mesi dalla diagnosi non sembra più efficace di quello tardivo per ottenere una remissione senza l'uso di steroidi. La guarigione mucosale non dipende dal tempo di inizio dell'AZA. **F)** Caratteristiche cliniche e fattori di rischio dell'interessamento epatico autoimmune in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali nel bambino. Studio multicentrico italiano condotto su 677 bambini. Malattia auto-immune epatica, ovvero colangite sclerosante (61%) e sindrome overlap (33%), è stata riscontrata nel 6.8%, maggiormente associata a colite ulcerosa (83%) per lo più pancolite (84%). Complicazioni nel 9% del F-up.

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto e Laboratorio di Fisiopatologia dell'uremia – Direttore: Dottor Gian Marco Ghiggeri

1. Caratterizzazione di auto-anticorpi implicati nelle malattie auto-immuni primitive e secondarie (nefropatia membranosa, nefrite lupica). Sono state consolidati avanzamenti rilevanti con l'identificazione di 2 nuovi anticorpi implicati nella patogenesi della nefrite lupica. L'arruolamento di pazienti con lupus eritematoso e con nefrite lupica e la raccolta di sieri è in corso nell'ambito dello studio Zeus che è coordinato dal dr Ghiggeri e coinvolge 11 centri reumatologici e nefrologici italiani.

Nell'ambito dello studio Zeus sono stati arruolati circa 1400 pazienti e ci si propone di raggiungere la quota di 2000 campioni entro il 2017. Il programma nell'ambito dello studio Zeus è di validare la predittività degli anticorpi verso antigeni endocellulari per lo sviluppo di nefrite lupica. E' in fase avanzata e con importanti scoperte la definizione dei meccanismi di formazione degli anticorpi messi in relazione alla formazione di NETs. Gli studi sulla NETs di natura prevalentemente proteomica hanno dato risultati preliminari di grande interesse soprattutto centrati sulla composizione proteica e sulle trasformazioni biochimiche delle proteine. Questi risultati aprono a considerazioni sui meccanismi di base dell'autoimmunità nel lupus: *a*-quali TLRs vengono attivati e perché; *b*-quali sono le ragioni dello shift isotipico; *c*-quali cellule B sono implicate.

Nell'ambito dello studio della NETosis un ulteriore filone di ricerca sarà lo studio del ruolo della NETosis anche nelle vasculiti sistemiche e renali. Si propone lo stesso schema di studio utilizzato per il lupus.

2. Meccanismi implicati nella patogenesi della sindrome nefrosica sperimentale ed umana. Gli studi sono attualmente in progresso soprattutto nei modelli animali e si potrà passare alle applicazioni umana una volta conclusi. Per quanto riguarda la sindrome nefrosica umana sono in corso di attuazione studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia di anticorpi-anti-CD20

nell'indurre stabile remissione della malattia. E' previsto che tali studi continueranno nel prossimo triennio. E' anche in fase di presentazione al Comitato Etico un nuovo studio randomizzato sugli effetti di urokinasi a bassi dosaggi nella sindrome nefrosica idiopatica resistente ai farmaci "multidrug-resistant nephrotic syndrome of childhood".

3. Messa a punto di diagnostica specifica per malattie renali ereditarie tramite sequenziamento di nuova generazione (NGS). E' stato definito e preparato il pannello dei geni per la diagnostica della sindrome nefrosica. Tale pannello è in fase di validazione in pazienti già caratterizzati e che appartengono al data base 'sindrome Nefrosica' costruito negli anni a cui afferiscono circa 500 pazienti.
4. Studio clinico-molecolare per la definizione dell'entità di interessamento neurologico nei pazienti CON Anomalie Congenite del tratto urinario (CAKUT). E' in fase avanzata lo studio che ha portato alla caratterizzazione di alterazioni molecolari in tratti non codificanti del DNA note come CNV (copy number variation). Si tratta di modificazioni per eccesso o difetto di tratti del DNA regolatori che saranno descritte in un prossimo lavoro scientifico attualmente in pubblicazione. Queste evoluzioni identificano di fatto una nuova entità clinica definita come "malattia rene-cervello" che richiede molta attenzione clinica per una definitiva caratterizzazione degli elementi di tipicità. E' stata definita una flow-chart che include tests clinici, per immagini e molecolari ai quali partecipano psicologi, neurologi, radiologi esperti di RMN (3 T) e nefrologi e che appunto caratterizzano il progetto in corso.
5. Analisi di vescicole ed esosomi nei vari fluidi biologici (sangue, urine, liquor) per definirne una loro possibile implicazione quali biomarkers in differenti condizioni cliniche.

U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – Direttore: Dottor Oliviero Sacco

"Resistenza ai macrolidi da parte del Mycoplasma pneumoniae"

Nel 2015-2016 non è stato possibile inserire nuovi casi a causa della estrema brevità della stagione epidemica. La ricerca continuerà anche nel 2016, coinvolgendo anche la U.O.C. di P.S. Medico e Medicina d'Urgenza DEA Pediatrico del nostro Istituto.

"L'anafilassi: percorso diagnostico e terapeutico" - Ancora attiva nel 2016

E' stata stilata una flow chart per il percorso diagnostico e terapeutico dell'anafilassi basata sulle indicazioni delle Linee Guida internazionali e per il corretto utilizzo della adrenalina, spesso sottoutilizzata presso i PS ed il territorio (118). Dal 2012 al 2015, si sono registrati 1890 accessi al PS (ICD9 di dimissione: 7089 Orticaria, 9953 Allergia non specificata, 99560 Shock anafilattico), di cui 1 codice rosso, 170 giallo, 1349 verde e 370 bianco. Solo in 12 casi era presente il termine "anafilassi" nella "diagnosi testo" della dimissione del paziente da PS. Antistaminici e steroidi sono stati i farmaci più frequentemente utilizzati; l'adrenalina è stata somministrata solo in 10 casi. Lo studio proseguirà nel 2017 (rivalutazione della casistica dopo applicazione della flow chart). Nell'ultima revisione della flow chart sono stati inseriti in maniera più precisa i dosaggi della adrenalina per via i.m. in rapporto al peso ed all'età.

"Diagnostica molecolare per alimenti: valore predittivo nella pratica clinica" - Ancora attiva nel 2016

Le funzioni del sistema immunitario, tra cui la produzione di IgE, diminuiscono progressivamente con gli anni. Per valutare l'impatto dell'età sui livelli sierici delle IgE- specifiche per i componenti molecolari, sono stati analizzati con metodo ISAC i sieri di 2795 pazienti [età media: 23 aa (1° e 3° quartili: 9.7-43.7 aa)]. Il numero di test positivi (= sensibilizzazione) tendeva ad aumentare fino alla prima età adulta per poi diminuire.

Analogo trend per i livelli di IgE specifiche per ogni componente molecolare (rCor a11, rPru p3, nJug r3, rAra h8, rGly m4, rCor a8, nPen m1, nAct d8) tranne che per Gal d 2 (uovo) e Bos d 8 (caseina) i cui livelli diminuivano rapidamente subito dopo la prima infanzia, con implicazioni cliniche rilevanti. Questi risultati dimostrano che i livelli di IgE specifiche per i componenti molecolari alimentari tendono a diminuire con l'età, ma con differenze tra i vari allergeni. Questo fenomeno deve essere adeguatamente valutato durante la gestione di pazienti allergici.

U.O.C. Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Pediatrica – Direttore: Dottor Salvatore Renna

Tra le attività svolte dalla Medicina d'Urgenza è inclusa la vigilanza sulla sicurezza nell'impiego di farmaci e vaccini. In quest'ottica il nostro Centro ha partecipato, con altri 10 in Italia, ad uno studio caso-controllo relativo alla relazione tra porpora di Henoch-Schoenlein (HSP) ed impiego di farmaci e vaccini (per assunzione farmaci finestra temporale di 3 settimane, per i vaccini di 12 settimane). La diagnosi di HSP è stata effettuata adottando i criteri EULAR/PRINTO/PRES. I pazienti con HSP sono stati comparati a bambini affetti da patologie gastroenteriche, arruolati come casi-controllo. Durante il periodo di studio (Novembre 1999-Aprile 2013) sono stati inclusi nello studio 288 casi e 617 controlli. Non è stato rilevato un aumentato rischio di HSP correlato ad impiego di farmaci. Tra i vaccini, il morbillo-rosolia- parotite (MMR) è risultato associato ad un maggior rischio di sviluppare HSP. In ogni caso i casi vaccinati con MMR sono risultati solo 8 su 288, suggerendo un rischio assoluto molto basso sulla totalità dei soggetti vaccinati per MMR e non condizionando il rapporto rischio/beneficio di questo vaccino. I risultati del nostro studio confermano inoltre alcune segnalazioni già effettuate per il passato dalla Farmacovigilanza italiana e nella campagna vaccinale cinese per MMR (in questo caso su 30 reazioni avverse severe in 14,3 milioni di dosi di vaccino somministrate 28 erano state diagnosticate come HSP con un'incidenza stimata di 2,1/milione di dosi).

Altra mission della nostra Unità Operativa è la gestione, in collaborazione con colleghi di altre specialità, di pazienti complessi, quali una bambina di 11 anni con SHM (sporadic hemiplegic migraine), ritardo mentale, atrofia cerebellare, portatrice della mutazione del gene CACNA1A, affetta da episodi acuti di SHM, convulsioni e coma associati ad edema cerebrale monolaterale. Non esistono linee-guida relative al trattamento degli attacchi acuti, spesso effettuato su base empirica.

L'associazione tra impiego precoce di corticosteroidi e soluzione ipertonica nel nostro caso ha condotto ad una ripresa più rapida della crisi di cefalea emiplegica. In ogni caso si tratta di un'esperienza singola e non è ancora possibile dimostrarne l'efficacia sulla totalità dei pazienti affetti da SHM correlata a edema cerebrale e portatori di una mutazione CACNA1A.

Prosegue l'invio dei dati e la collaborazione con l'ISS ed il relativo Network inerenti incidenti domestici ed incidenti stradali in età pediatrica (progetto CCM SINIACA-IBD e progetto Datis: referente Dr. C. Debbia).

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia – Direttore: Dottor Marco Adriano

Oltre alla collaborazione in campo infettivologico e immunitario, continua, rafforzata dalla presenza della U.O.S.D. Medicina Fetale, la trentennale ricerca clinico-scientifica in relazione alla diagnostica precoce e prenatale. Grazie alla collaborazione con il prof. Fulcheri (UOSD Centro di diagnostica e patologia feto-placentare) prosegue l'individuazione e terapia delle patologie feto-neonatali.

Iniziato il percorso di screening della preeclampsia con applicazione precoce (I trimestre) e tardiva (dalla 24 alla 36 settimana). Prosegue la collaborazione con IRCCS A.O.U. San Martino - IST nell'ambito dello studio del carcinoma mammario in gravidanza (PREFER2).

U.O.C. Patologia Neonatale – Direttore: Dottor Luca Antonio Ramenghi

L'attività di ricerca scientifica ha continuato ad essere in prevalenza centrata sulla neurologia neonatale e perinatale, vertendo maggiormente sullo studio delle lesioni cerebrali acquisite in età perinatale dai nati pretermine di alto grado. La produzione continua a riferirsi quindi al miglioramento tecnologico e di utilizzo delle tecniche di neuroimaging, ma si è arricchita della collaborazione con i laboratori cercando marker biologici (es. adenosina per lo studio dello stress ossidativo; proteomica del liquor cefalorachidiano dei pazienti sottoposti a derivazione ventricolare esterna per il trattamento dell'idrocefalo post-emorragico) che possano svelare almeno alcuni dei meccanismi fisiopatologici e delle lesioni da sanguinamento della matrice germinativa ed intraventricolari, di quelle cerebellari e delle lesioni minori della sostanza bianca esclusivamente identificabili con tecnica RM.

L'attività in questo senso si sta anche arricchendo delle collaborazioni con altri centri europei come l'Università di Lund; la dottoressa Malova, che afferisce come specializzanda al nostro reparto, sta sviluppando una miglior lettura degli esami RM ai fini prognostici applicando sistemi di score delle patologie.

La dottoressa Colella, che ha un dottorato di ricerca tra Gaslini ed INSERM di Parigi, sta investendo in un modello animale per lo studio del ritardo di crescita intrauterino e dello stress ossidativo.

Come già accennato un importante investimento è stato dato alla componente istopatologica e di proteomica ad esempio si stanno studiando con particolare attenzione le reali componenti di proteomica della membrana dell'amnios nell'ambito del concetto, spesso enfatizzato, del ruolo promotore della corioamnionite nella patologia cerebrale del pretermine. Di rilievo la produzione anche in un settore davvero da sempre poco produttivo a livello internazionale, come quello del trasporto neonatale, nel quale la commistione con ricadute cliniche di efficienza sanitaria, di spesa sanitaria è davvero unica e pionieristica nel suo genere.

U.O.C. Radiologia – Direttore: Dottor Gian Michele Magnano

1. Whole body MRI con seq. STIR/DWIBS e imaging funzionale nella diagnosi e follow up delle malattie reumatiche e oncologiche: definitiva validazione per diagnosi e monitoring di malattia nella CRMO e nella JDM, con buona correlazione tra attività di malattia e alterazione/distribuzione del segnale patologico. I risultati sono stati oggetto di relazione all'ESPR Congress 2015. Continua l'arruolamento dei pazienti e l'analisi statistica dei risultati.
2. URO RM: terminata la lettura comparativa multicentrica (Istituto Gaslini-università di Rouen) degli esami UroRm e scintigrafia dinamica Mag3 e l'analisi statistica dei dati. Dati in corso di pubblicazione. Ad oggi sono stati acquisiti circa 600 esami di URO RM completi di valutazione funzionale analizzata in postprocessing con software dedicato "MRU versione 5.0 plug-in di image J. Gli esami condotti dal 2011 al 2016 (circa 500) sono stati oggetto di discussione collegiale nel corso delle riunioni settimanali del gruppo di lavoro multidisciplinare uro-nefrologico. In corso di valutazione la sensibilità e specificità della URO RM nell'ambito della patologia CAKUT sottoposta a chirurgia; selezionati 120 casi di SGPU sottoposti a chirurgia. In corso di analisi valutazione di sensibilità e specificità della uro rm in comparazione ad ecografia e scintigrafia dinamica nella definizione della giuntopatia intrinseca ed estrinseca e nella valutazione del grado di ostruzione.
3. RM con seq DWI nelle IVU continua l'arruolamento pazienti (prevalentemente lattanti) Definitivamente ottimizzata la tecnica "feed and wrap" per evitare gli esami in narcosi.
4. MD Paedegree: abbiamo definito i protocolli RM e attualmente continua l'arruolamento dei pazienti.

5. RM Cardiovascolare in alternativa alla TC nel pectus excavatum: è in corso l'arruolamento dei pazienti e i risultati preliminari molto positivi, saranno presentati all'ESPR e ECR congress del 2017.
6. Ottimizzazione della dose. È stata completata la survey nazionale sulla dose in TC i risultati sono pubblicati su European Radiology. Le società scientifiche di Radiologia e in particolare l'ESPR hanno completato, con la nostra attiva collaborazione la definizione dei PiLDR (livelli di dose radiante di riferimento in pediatria) che tramite Eurosafe sono divenuti i parametri di riferimento in radiologia pediatrica.

U.O.C. Anestesia e Rianimazione neonatale e pediatrica – Direttore: Dottor Pietro Tuo

L'attività di ricerca della U.O.S.D. è stata prevalentemente focalizzata sulle seguenti tematiche:

- Supporti extracorporei nel neonato e nel bambino critico (extracorporeal membrane oxygenation, come supporto respiratorio e cardiaco; continuous renal replacement therapy, blood purification nelle sepsi).
- Trasporto del neonato e del bambino critico in ECMO o candidato ad ECMO.
- Trattamento dell'ernia diaframmatica congenita del neonato (tracheal plug, ECMO, trattamento chirurgico in ECMO, cannulazione percutanea).
- Terapia intensiva neurologica (monitoraggio non invasivo della pressione intracranica, monitoraggio multiparametrico nel trauma cranico pediatrico e nel bambino con gravi patologie neurologiche, ipotermia terapeutica nel neonato e nel bambino con encefalopatia ipossico-ischemica).
- Trattamento dello stato di male epilettico.
- Terapia intensiva del neonato e del bambino affetto da cardiopatie congenite ed anomalie congenite delle vie aeree.
- Ecocardiografia funzionale in terapia intensiva neonatale e pediatrica.
- Trattamento del politraumatizzato grave.
- Trattamento di sepsi grave e shock settico.
- Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel neonato e nel bambino critico.

U.O.C. Cardiologia – Direttore: Dottor Maurizio Marasini

Nell'anno 2016 ho portato a termine la ricerca nell'ambito della diagnosi prenatale relativa al comportamento della fossa ovale nei feti affetti da Trasposizione delle grandi arterie. Tale comportamento può modificare in maniera significativa l'organizzazione dell'evento nascita e la prognosi del paziente affetto.

Ho inoltre avviato una valutazione retrospettiva dei pazienti con diagnosi prenatale di Doppia discordanza atrioventricolare e ventricolo-arteriosa per rivalutare l'impatto della diagnosi prenatale e la prognosi di questi pazienti spesso sottoposti ad un complesso iter cardiocirurgico. Tale studio è stato accettato come comunicazione orale al Congresso Italiano di Cardiologia Pediatrica, ed è stato scelto poi come uno dei migliori lavori da presentare al Congresso tedesco di Cardiologia Pediatrica che quest'anno si svolgerà a Lipsia a Febbraio 2017.

Ho partecipato con il Dr Rimini alla stesura di un capitolo relativo alle aritmie nel feto e nel bambino. Ho preso parte in qualità di relatore a diversi eventi scientifici per lo più inerenti alla medicina fetale.

U.O.C. Chirurgia – Direttore: Professor Girolamo Mattioli

“Caratterizzazione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung e ruolo del proto-oncogene Ret nell’omeostasi immunitaria e microbica dell’intestino umano e murino”

Durante il 2016 è proseguita l’attività di arruolamento dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung inseriti nel un complesso ed articolato programma di screening fenotipico e genotipico (screening di mutazioni e aplotipi del proto-oncogene Ret). Di tutti i pazienti sono state prelevate le feci per studio metagenomico (in corso presso i laboratori dell’NIH – Bethesda) mentre di quelli sottoposti ad intervento chirurgico è stato prelevato tessuto intestinale e DNA periferico per lo studio dell’espressione di Ret ed altri geni potenzialmente coinvolti nell’infiammazione. Quanto detto al fine di chiarire la complessa correlazione fra genotipo e fenotipo della malattia di Hirschsprung e sviluppare ipotesi patogenetiche in grado di spiegare con maggior accuratezza la principale complicanza della malattia: l’enterocolite.

Nel complesso, al 15/12/2016, sono stati arruolati oltre 250 pazienti, oltre la metà dei quali sottoposti a screening completo e quindi inclusi nello studio mirato alla definizione della variabilità fenotipica della malattia di Hirschsprung, alla correlazione genotipo/fenotipo ed alla ricerca di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di enterocoliti. I risultati ottenuti sui primi 106 pazienti sono stati già pubblicati sulla rivista internazionale Orphanet Journal of Rare Disease (Pini Prato A et al. *A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease*. Orphanet J Rare Dis. 23;8(1):184, 2013). Un altro paper relativo a 133 pazienti consecutivi con malattia di Hirschsprung sottoposti a screening ecocardiografico è stato pubblicato nel 2014 sulla rivista Frontiers in Pediatrics (Tuo G et al. *Hirschsprung's Disease and Associated Congenital Heart Defects: A Prospective Observational Study from a Single Institution*. Front Pediatr Sep 17, 2014). Il progetto di Ricerca prosegue nel contesto della Ricerca finalizzata con durata triennale e quindi **fino a tutto il 2017**.

“L’approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l’anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze. Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l’analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell’outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8). Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

“Rischio oncologico dei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung”

Dal 2014 sono stati raccolti dati anamnestici di tutti i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung consecutivamente afferenti all’Istituto Giannina Gaslini in merito alla ricorrenza oncologica e di altre affezioni acquisite nel gentilizio (punto 3 o *“preliminary data”*). Sono state intervistati circa 200 genitori di pazienti o pazienti affetti da malattia di Hirschsprung (maggioresi) ed un sovrapponibile numero controlli age-matched. Sono stati riscontrati casi di ricorrenza di tumore del colon-retto nelle famiglie dei pazienti con prevalenza sovrapponibile. I risultati, su una numerosità di campione non ancora sufficiente per consentire una potenza statistica adeguata,

suggeriscono al momento che il background genetico non agisce quale predisposizione al tumore del colon retto nei pazienti affetti dalla malattia di Hirschsprung.

Su tale progetto di ricerca è attivo il coinvolgimento multicentrico dell'Ospedale Vittore Buzzi di Milano, dell'azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova e del Children Hospital di Helsinki, Finlandia. **Il progetto proseguirà fino a tutto il 2017.**

“Ottimizzazione della ricerca in chirurgia pediatrica”

Nel corso dell'anno 2016 la coordinazione della ricerca ha consentito la focalizzazione delle risorse scientifiche nello studio metagenomico nei pazienti affetti da malattia di Hirschsprung. Tale studio, tutt'ora in corso, ha consentito l'implementazione di un paper sottoposto alla revisione presso la prestigiosa rivista *Gastroenterology*. Parallelamente sono stati conclusi alcuni dei *secondary aims* dei progetti in corso con definizione dei risultati dell'inoculazione della Tossina Botulinica per il trattamento dell'acalasia neurogena dello sfintere anale interno, dei risultati funzionali a lungo termine della malattia di Hirschsprung e del rischio oncologico dei pazienti affetti dalla stessa malattia. Sono sottoposti a revisione 3 papers presso riviste internazionali quali *Pediatric Surgery International* e *Journal of Pediatric Surgery*.

“Hirschsprung disease as a model of neuro-immune dysfunctions in the gut: role of the ret proto-oncogene in the correct development and maintenance of microbial homeostasis”

Progetto concluso il 30/11/2014 con la pubblicazione sulla rivista scientifica internazionale *Plos-One* nel 2013 di un paper che ha descritto i risultati dello studio con particolare attenzione alla valutazione dell'espressione del proto-oncogene RET su varie linee cellulari dell'immunità circolante, in pazienti affetti da malattia di Hirschsprung, e dell'effetto, negli stessi pazienti, della stimolazione di RET sulla up- o down-regulation di determinati geni dell'infiammazione (Rusmini M et al. *Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients*. PLoS One. 2013;8(3):e59066).

“Interactions of genotype, phenotype, local immune system and microbiologic environment in the pathogenesis of Hirschsprung's disease associated enterocolitis”

Tale progetto di Ricerca, attivato il 1° dicembre del 2014, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti con malattia di Hirschsprung consecutivamente ricoverati presso l'Istituto Giannina Gaslini per l'esecuzione dello screening fenotipico (esclusione di anomalie associate), genetico, immunopatologico e meta genomico al fine di creare un database al quale applicare un'analisi multivariata in grado di identificare fattori di rischio connessi allo sviluppo delle temibili enterocoliti ancora oggi connesse alla pur bassa mortalità dell'affezione in esame. Nel solo anno 2016 (al 15/12/2016) sono stati arruolati 16 pazienti, come da previsioni epidemiologiche indicate nelle previsioni del progetto di ricerca. **Il progetto avrà una durata triennale e scadenza 30/11/2017.**

U.O.C. Oculistica – Direttore: Professor Paolo Capris

Lo studio sulle manifestazioni retiniche della Neurofibromatosi 1 che ha permesso l'identificazione di un nuovo parametro diagnostico precoce, sensibile e facilmente rilevabile (la presenza di noduli coroideali evidenziabili anche nel bambino di 2-3 anni mediante la Retinoscopia IR) viene esteso ai pazienti affetti da **Sindrome di Legius**.

La popolazione studiata è attualmente di 4 pazienti affetti con anomalia accertata del gene SPRED 1.

E' tuttora in corso lo studio multicentrico internazionale sugli effetti indesiderati dell'utilizzazione di un farmaco ad uso topico (Latanoprost collirio) per il trattamento del glaucoma congenito e in età pediatrica:

- a. studio di coorte longitudinale, non interventistico, prospettico atto a valutare la sicurezza a lungo termine del trattamento con xalatan nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111143);
- b. studio non interventistico, di sorveglianza a lungo termine per monitorare le alterazioni pigmentarie durante trattamento con latanoprost nella popolazione pediatrica (numero dello studio a6111144).

Continua lo studio dell'efficacia dell'Igf-1, somministrato per via endovenosa per la prima volta al mondo, a partire dalla nascita, nella prevenzione della retinopatia della prematurità (ROP) oltre che gli effetti a breve e medio termine della somministrazione di Igf-1 sullo sviluppo cerebrale e neuro-cognitivo dei pazienti prematuri in collaborazione con l'U.O.C. Patologia Neonatale.

Inizia lo studio in due parti in continuo, in aperto, multicentrico per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia di ro7034067 in neonati con atrofia muscolare spinale di tipo 1 in collaborazione con l'U.O.C. Malattie Neuromuscolari in particolare con esame oftalmologico appropriato per l'età: test del riflesso rosso, esame del fondo compreso esame oftalmoscopico/con lampada a fessura, OCT e fotografia del fondo. Per evidenziare eventuali eventi avversi oftalmologici.

U.O.C. Ortopedia – Direttore: Dottor Silvio Boero

Sono stati studiati i risultati, ottenuti nelle fratture femorali e tibiali, trattate con chiodi endomidollari elastici in titanio ed in acciaio amagnetico; sono stati presentati al Congresso nazionale della Società Italiana di Ortopedia Pediatrica (lo studio è stato eseguito in collaborazione con la Dott.ssa Marengo vincitrice della borsa di Studio della S.I.O.T. su questo argomento).

E' stato preparato uno studio riguardante la correzione di deformità complesse degli arti inferiori con fissatore esterno esapodalico in età pediatrica, i risultati preliminari sono stati presentati al Congresso mondiale di ricostruzione degli arti; quelli definitivi sono inseriti nella pubblicazione inviata al Journal of Pediatric Orthopedics (in attesa di revisione).

Sono stati rivisti i casi operati con due tipi diversi di placche per la crescita guidata, i risultati dei due gruppi sono stati posti a confronto (i dati sono in via di elaborazione).

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Direttore: Dottor Vincenzo Tarantino

Definizione gestionale nel trattamento nelle linfadeniti da micobatterio non tubercolare.

Revisione e validazione di un sistema integrato di rete Regionale su supporto web nello screening audiologico e nella gestione delle sordità infantili.

Individuazione del ruolo della endoscopia naso-sinusale nella gestione dei pazienti affetti da fibrosi cistica in rapporto con quadro clinico, età, genotipo e severità della malattia.

Definizione del ruolo della tonsillectomia nella PFAPA.

U.O.C. Farmacia – Direttore: Dottoressa Paola Barabino

“Gestione dei farmaci chemioterapici e degli anticorpi monoclonali utilizzati nell'ambito degli studi clinici: validazione delle modalità di allestimento, revisione delle procedure e implementazione dei modelli di gestione informatizzata della prescrizione”

Attualmente presso l'Istituto Giannina Gaslini sono in atto 55 studi clinici, di cui 16 prevedono l'allestimento del farmaco sperimentale da parte dell'U.O.C. Farmacia.

Nell'anno 2016 (dal 01/01/2016 al 23/11/2016) sono stati effettuati 852 allestimenti di farmaci sperimentali, di questi 673 sono allestimenti di farmaci chemioterapici e anticorpi monoclonali. Per tutti gli studi clinici in atto sono state revisionate le procedure e per i protocolli che prevedono l'allestimento del farmaco sperimentale da parte della U.O.C. Farmacia, sono state redatte procedure operative dedicate e specifiche volte a creare un percorso chiaro e definito tale da garantire una maggiore sicurezza per il paziente e una completa aderenza al protocollo. Nel corso del 2016 è stata implementata la gestione informatizzata della prescrizione mediante l'inserimento dei protocolli all'interno del programma informatico.

“Gestione delle prescrizioni off-label all'interno dell'Istituto Gaslini”

Nel corso dell'anno 2016 sono state analizzate le prescrizioni delle terapie off label relative agli anni 2014/2015/2016, valutando gli esiti clinici delle terapie approvate, i reparti e i farmaci maggiormente coinvolti e l'impatto economico delle terapie off label.

Nel 2014 sono stati discussi 46 casi, nel 2015 sono stati discussi 42 e dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati discussi 55 casi.

I reparti maggiormente coinvolti sono: oncologia e neurooncologia, reumatologia, neuropsichiatria, chirurgia cardio-vascolare.

Nel 2014 il 61% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo, nel 2015 il 62% delle terapie analizzate hanno avuto esito positivo.

“Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini nella popolazione pediatrica”

L'U.O.C. Farmacia porta avanti, dal 1999, uno studio multicentrico sulla sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria di cui il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESP) dell'Istituto Superiore di Sanità è coordinatore.

Dal 01/01/2016 al 23/11/2016 sono stati arruolati 70 pazienti.

La distribuzione dei pazienti all'interno delle diverse patologie studiate è la seguente:

- problemi neurologici: 38 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di perdita di coscienza;
- patologie muco-cutanee e vasculiti: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di orticaria;
- lesioni gastroduodenali e intussuscezioni: 15 pazienti arruolati; gli episodi maggiormente rappresentati sono casi di ematemesi;
- sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini: 2 pazienti arruolati.

U.O.C. Centro controllo direzionale e servizio qualità – Direttore: Dottor Ubaldo Rosati

“Gestione del rischio clinico nell'ambito del ri-accreditamento Joint Commission International”

L'Istituto Giannina Gaslini è ospedale accreditato Joint Commission International (JCI) a partire dal novembre 2007.

In base a quanto previsto nella politica per la Qualità dell'Istituto, il personale è impegnato in un programma di miglioramento continuo che coinvolge tutte le componenti, sia quella assistenziale che amministrativa, in coerenza con quanto disciplinato dalla Regione Liguria in tema di accreditamento.

Il Piano per la qualità, redatto ogni anno, definisce il programma di lavoro, individua le azioni da intraprendere e le relative risorse necessarie.

I contenuti del piano sono selezionati in coerenza con il Piano Strategico 2016-2020 ed i relativi piani attuativi annuali tenendo conto delle indicazioni e delle linee di indirizzo definite dal

Ministero della Salute in tema di governo clinico, qualità e sicurezza, centralizzazione dei pazienti e delle famiglie nei percorsi di cura.

A questo riguardo è stato sviluppato un programma di studio in collaborazione con l'ospedale SickKids di Toronto. È stata realizzata una valutazione sul campo di esperti del SickKids al Gaslini per identificare la strategia più appropriata al fine di supportare la continua evoluzione del modello CFCC in Istituto. La valutazione condotta sul campo ha incluso una serie di interviste individuali, discussioni di gruppo e osservazioni.

L'insieme esauriente di informazioni e intuizioni raccolte durante tale valutazione ha permesso di individuare la capacità di sistema, la funzione e i bisogni, nonché i punti di forza centrali, le risorse e le opportunità per ottenere progressi sostenibili e misurabili nel campo della CFCC.

Il Gaslini ha adottato uno strumento di valutazione messo a punto nel Regno Unito fondato su standard professionali che pongono al centro il bambino e i giovani. Ogni elemento nell'ambito di tale strumento inglese è stato analizzato in rapporto alla realtà del Gaslini per validarne l'applicabilità e la sostenibilità. Sono stati selezionati tre contesti a cui applicare i principi e la pratica di un sistema di cura fondato sul bambino e la famiglia (CFCC): il Dipartimento di Emato-oncologia, il Dipartimento di Emergenza e l'Ospedale di Giorno.

U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati – *Direttore: Dottor Riccardo Haupt*

- a. **Epidemiologia clinica:** l'attività è principalmente consistita nella collaborazione con diverse U.O. dell'Istituto (principalmente Pediatria II, Ematologia ed Oncologia e Malattie infettive e Neonatologia) per il disegno di studi scientifici, gestione, ed analisi dei dati. Personale della UOSD ha anche avuto un ruolo principale in qualità di coordinatore di progetti internazionali che hanno dato luogo a pubblicazioni scientifiche.

In termini di risultati di questa attività, il personale della U.O.S.D. è stato autore o co-autore, (dati aggiornati al 11/1/2017) di 34 lavori scientifici, per un Impact Factor (IF) di 253,609 e per un IF Ministeriale pari a 176,2. In termini di media, si è ottenuto un IF medio per lavoro di 7,459 e un numero medio di lavori per ricercatore di 4,25.

- b. **Registri di Malattia:** l'attività è continuata regolarmente in particolare per il: 1) Registro Italiano neuroblastoma (RINB), 2) Registro Italiano fuori terapia (ROT), 3) Registro Italiano tumori del sistema nervoso centrale (RI-TSNC), 4) Registro Regionale per l'Ipoacusia Congenita Neonatale.

Il RINB è stato trasferito su una piattaforma web sicura presso Cineca. Il ROT è stato aggiornato grazie alla partecipazione a progetti di ricerca europei. In particolare, all'interno del progetto ENCCA (European Network for Research in Cancer in Children and Adolescents) abbiamo coordinando il progetto "Survivorship Passport" che ha ottenuto un grande rilievo internazionale. Nell'ambito del progetto ExPo-r-Net il Survivorship Passport è tradotto in molte lingue europee. Il Survivorship Passport è stato individuato quale strumento da adottare (previsto nel 2017) dal Ministero della Salute Austriaco e dal gruppo cooperativo di Oncologia Pediatrica Svizzero. Grazie ad un altro progetto europeo (PanCareSurFup), è stata conclusa l'analisi della sopravvivenza a lungo termine (oltre 40 anni di follow-up) dei soggetti italiani inseriti nel ROT, i dati sono in via di pubblicazione. Inoltre, la UOSD sta collaborando con la casistica istituzionale al progetto europeo PanCareLIFE, per lo studio della ototossicità e tossicità gonadica (fertilità femminile) nei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico.

Si è inoltre continuato nella stesura di linee guida per il follow-up a distanza dei pazienti trattati per tumore. In questo contesto il Dott. Haupt ha coordinato il gruppo di lavoro internazionale per la stesura delle linee guida riguardanti la sorveglianza a lungo termine per l'insufficienza ovarica precoce in donne lungo-sopravvissute da tumore pediatrico.

U.O.S.D. Area Critica Medica – Direttore: Dottor Salvatore Renna

In un reparto di Medicina d'Urgenza gli antibiotici risultano tra i farmaci più comunemente prescritti. Sette istituzioni in 7 città italiane (tra le quali l'Istituto Gaslini e la nostra Unità Operativa) hanno partecipato a una PPS (Point-prevalence survey) della durata di 1 giorno sull'impiego di antibiotici in neonati e bambini tra Ottobre e Dicembre 2012 come parte dell'ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children project).

Dati raccolti: età, peso, patologia in atto, agente antimicrobico, dose ed indicazione al trattamento in pz ricoverati di età < 18 anni presenti in reparto alle 8.00 del mattino nel giorno della survey. Su 899 pz eleggibili, 349 (38,9%) erano trattati con 1 o più antibiotici, con percentuali variabili tra ospedale ed ospedale (25,7-53,8%).

E' stata effettuata una distinzione tra neonati (età < 30 giorni) e bambini (età ≥ 30 giorni < 18 anni). Nella coorte dei neonati, il 62,8% ha ricevuto antibiotici per profilassi e solo il 37,2% per infezioni in atto. Le penicilline e gli aminoglicosidi sono risultati le classi antibiotiche più prescritte. Nella coorte dei bambini, il 64,4% era in terapia antibiotica per infezioni ed il 35,5% per profilassi. 2 antibiotici prevalentemente prescritti: cefalosporine di terza generazione e penicilline + inibitori enzimatici. Le infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) sono la prima patologia atta a ricevere trattamento antibiotico, seguite dalla febbre/neutropenia febbrile in pz oncologici e dalla sepsi in età neonatale. Focalizzando l'attenzione sulle prescrizioni per LRTI, 43,3% dei pz è stato trattato con cefalosporine di 3a generazione, seguite da macrolidi (26,9%), chinolonici (16,4%), carbapenemici (14,9%); poliantibioticoterapia nel 50,1% dei casi. Il dato più preoccupante della survey è risultato l'abuso di cefalosporine di 3a generazione tanto come terapia quanto come profilassi. E' stato inoltre riscontrato un uso improprio/abuso di carbapenemici e chinolonici.

Programmi per l'uso appropriato di antibiotici dovrebbero essere messi in atto, in considerazione soprattutto del continuo ed allarmante incremento dei batteri MDR. A dimostrazione di quanto sopra illustrato sono stati descritti 2 casi di neonati settici (in entrambi infezioni da patogeni MDR) ricoverati nuovamente nel nostro ospedale dopo essere stati dimessi (1 in trattamento intensivo per 4 settimane, il secondo dimesso in 2a giornata di vita dopo parto eutocico). In tali casi in ospedali con elevata prevalenza di colonizzazione/infezione da patogeni resistenti nei Nidi, NICU e in Ostetricia, la scelta di terapia iniziale in caso di sepsi sospetta in un neonato ricoverato dopo dimissione dovrebbe prendere in considerazione la possibilità d'infezione da batteri MDR.

U.O.S.D. Pronto Soccorso e OBI – Direttore: Dottoressa Emanuela Piccotti

Nell'attività di un pronto soccorso (PS) un ruolo rilevante viene esercitato dall'attività del triage, con iniziale valutazione del pz ed attribuzione di un codice-colore in base a parametri ben definiti e standardizzati. Dei 2875 pz arruolati in uno studio retrospettivo (al triage codice-colore verde nel periodo febbraio 2014-gennaio 2015, parametri analizzati età, sesso, nazionalità, motivo di accesso, numero e tipo di procedure effettuate, durata di permanenza in PS, destinazione al momento della dimissione, codice-colore e diagnosi alla dimissione), 258 (8,97%) sono stati ricoverati, 135 (4,7%) ricoverati in osservazione breve intensiva (OBI), 1609 (55,97%) dimessi senza alcuna procedura, 829 (28,83%) dimessi dopo procedure (esami ematici e colturali, imaging, consulenze), 44 si sono allontanati spontaneamente (1,5%). Tra i pazienti ricoverati, la più frequente diagnosi alla dimissione è di patologia gastroenterica. L'età media dei pazienti ricoverati e di quelli dimessi senza procedure è di 46 mesi, quella dei pazienti ricoverati in OBI e di quelli dimessi dopo procedure di 54 e 61 mesi, rispettivamente. I risultati preliminari dello studio suggeriscono che i principali criteri di stratificazione dei codici verdi risultano dati dall'associazione di 2 variabili: età e patologia.

Il dolore rappresenta una delle principali cause di accesso in PS. Linee-guida italiane su trattamento del dolore sono state pubblicate nel 2010, ma non esiste molta letteratura sulle reali modalità di gestione del dolore in PS. Utilizzando la cefalea quale indicatore, il nostro gruppo ha partecipato ad uno studio volto ad identificare fattori predittivi su scala algometrica. Sono stati arruolati nell'arco di 1 mese 470 bambini di età 4-14 anni, la cui causa d'accesso in PS era la cefalea. Al triage il dolore è stato valutato utilizzando una scala standardizzata nel 41,5% dei casi, informalmente nel 15,5% e non valutato nel 42,9% dei casi. Solo il 32,1% dei pz arruolati ha ricevuto un trattamento antidolorifico durante il periodo di permanenza in PS.

Una rivalutazione del dolore dopo il triage è stata messa in atto solo nel 15% dei casi. Bambini non nati in Italia, bambini più grandi o già trattati con antidolorifici prima dell'accesso in PS sono risultati più soggetti a ricevere almeno una rivalutazione del livello del dolore.

Variabili ospedaliere (p.e. centro di ricerca o staff infermieristico più numeroso), sono i principali fattori predittivi dell'impiego di scale di valutazione del dolore. Interventi migliorativi dovrebbero includere programmi di training dello staff, audit ed attività di monitoraggio, con particolare attenzione al rinforzo del ruolo e dell'autonomia delle infermiere nella valutazione così come nel trattamento del dolore.

U.O.S.D. Centro di Medicina Fetale e Perinatale – Direttore: Dottor Dario Paladini

Campi di ricerca principale:

- Associazione tra *neurodevelopmental delay* e cardiopatie congenite. Consensus internazionale per consulenza prenatale;
- caratterizzazione ecografica 2D-3D delle anomalie congenite cerebrali e confronto con RMN (U.O.C. Neuroradiologia) ed anatomia patologica (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- studio di correlazione anatomica dello sviluppo cerebrale precoce: ecografia 2D-3D vs dissezione anatomica ad elevata risoluzione (U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- correlazione outcome-architettura angioplacentare in sindrome da Trasfusione feto-fetale (con U.O.S.D. Centro di Diagnostica ginecopatologica e patologia feto-perinatale);
- caratterizzazione ecografica 2D-3D delle cardiopatie congenite;
- screening precoce delle anomalie congenite e cromosomiche nel I trimestre di gestazione;
- screening delle forme severe di preeclampsia ed IUGR mediante valutazione nel I trimestre di anamnesi materna, flussimetria uteroplacentare e dosaggio free-beta-hCG, PAPP-A e PIGF.

U.O.S.D. Centro Nutrizionale – Direttore: Dottor Paolo Fiore

Partecipazione a studio Multicentrico su utilizzo Triheptanoeina del deficit di GLUT1 (U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari – Dr P. Striano)

Personalized therapeutic education programme for adolescents with cystic fibrosis and their families (U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico – U.O.S. Fibrosi Cistica)

U.O.S.D. Centro di Dialisi – Direttore: Dottor Enrico Verrina

La ricerca scientifica clinica e di laboratorio condotta nell'anno 2016 dall'U.O.S.D. Centro di Dialisi è stata finalizzata, come negli anni precedenti, alla produzione e messa a punto di strumenti diagnostici e terapeutici utili per il miglioramento delle cure a pazienti pediatriche con insufficienza renale in terapia dialitica acuta o cronica ed in attesa di trapianto renale.

In particolare nell'anno 2016 la ricerca si è concentrata sui seguenti argomenti:

1. Analisi degli effluenti peritoneali di pazienti in trattamento con dialisi peritoneale mediante metodiche di proteomica per studiarne il profilo proteico ed identificare proteine la cui presenza e/o variazione in termini sia quantitativi che qualitativi nel corso del trattamento dialitico a lungo termine possano essere indicatori precoci di variazioni funzionali della membrana peritoneale e/o dello sviluppo di fibrosi/sclerosi della membrana stessa. In particolare, è stata applicata la tecnologia della *combinatorial peptide ligand library* associata all'elettroforesi bi-dimensionale per aumentare la precisione dell'analisi proteomica di un fluido biologico con composizione molto complessa quale è il liquido peritoneale.
2. Studio dell'efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco calcio-mimetico *cinacalcet* nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei bambini in insufficienza renale terminale. Lo scopo del trial clinico al quale l'UOSD Dialisi ha partecipato è l'identificazione della dose pediatrica più efficace e sicura del farmaco e della formulazione farmaceutica più idonea a garantire un'agevole somministrazione ed un adeguato assorbimento del farmaco stesso soprattutto nei bambini più piccoli.
3. In collaborazione con l'ESPN/ERA-EDTA Registry (v. Collaborazioni) sono stati condotti 2 studi: I. Alterazioni del metabolismo calcio-fosforico nei bambini dopo trapianto renale. II. Epidemiologia della terapia sostitutiva renale cronica e disparità razziali sull'accesso e i risultati del trapianto renale in pazienti pediatriche in Europa.
4. In collaborazione con l'IPPN (v. Collaborazioni) è stato effettuato uno studio sulla migliore strategia trapiantologica per pazienti con rene policistico autosomico recessivo in trattamento dialitico (trapianto renale isolato vs combinato rene-fegato).
5. In collaborazione con il RIDP (v. Collaborazioni) sono stati effettuati studi su:
 - a) trattamento con dialisi extracorporea dei bambini nei primi 2 anni di vita;
 - b) insorgenza di neuropatia ottica ischemica in bambini in dialisi peritoneale cronica.

U.O.S.D. Centro di Chirurgia Mini-invasiva e Robotica – Direttore: Professor Girolamo Mattioli

“L'approccio mini-invasivo in chirurgia pediatria: audit clinici, risk management e linee guida”

Durante l'anno 2013 è stato implementato un complesso database in grado di includere tutti i principali dati demografici e clinici, dettagli tecnici intraoperatori, misure di outcome ed eventuali complicanze.

Tale database, adattato specificamente per ogni affezione, è stato sottoposto ad una popolazione selezionata di pazienti affetti da **Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali** ed ha consentito l'analisi delle complicanze, della strategia chirurgica, dell'outcome e delle innovazioni introdotte presso il nostro Istituto (Pini Prato et al. *Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic Assisted Ileostomies in Children with Ulcerative Colitis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; Pini-Prato A et al *Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 28;21(40); Mattioli G et al. *Cone-like resection, fistulectomy and mucosal rectal sleeve partial endorectal pull-through in paediatric Crohn's disease with perianal complex fistula*. Dig Liver Dis. 2015 Aug;47(8).

Il progetto di ricerca proseguirà per un totale di 5 anni, eventualmente prolungabili. Al momento la chiusura del progetto è prevista per la **fine del 2018**.

U.O.S.D. Microchirurgia Ricostruttiva e Chirurgia della mano – Direttore: Dottor Filippo M. Senes

Tra i vari settori di interesse si colloca in primo luogo lo studio per la correzione chirurgica degli esiti di paralisi ostetrica attuata sia come trattamento effettuato sul plesso brachiale ed i nervi (Pubblicato: Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. Ann Acad Med Singapore. 2016 May;45(5):221-4.), sia come interventi chirurgici attuati su parti molli e scheletro (Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae. Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J. J Pediatr Orthop B. 2017 Jan; 26(1):14-20).

E' stato condotto uno studio di revisione degli interventi di pollicizzazione del secondo dito della mano nelle malformazioni congenite (**La pollicizzazione del secondo dito nelle deformità congenite della mano presso l'ircs istituto Giannina Gaslini di Genova - Alessandra Galuppi, Nunzio Catena, Lamberto Felli, Filippo Maria Senes** Chirurgia della Mano - Vol. 53 (3) 2016).

I risultati degli studi sono stati presentati nei convegni della Società Italiana di Chirurgia della Mano in Palermo 2016.

U.O.S.D. Odontostomatologia e Ortodonzia Pediatrica – Direttore: Dottor Nicola Laffi

In corso studio di valutazione dell'efficacia clinica dell'espansione palatale lenta, con Ni-Ti Leaf Expander, in pazienti affetti da deficit del Mascellare Superiore.

Progetti di studio di monitoraggio dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile con interessamento dell'Articolazione Temporomandibolare, nell'ambito della collaborazione con la U.O.C. Clinica Pediatrica e U.O.C. Radiologia dell'Istituto Giannina Gaslini.

U.O.S.D. Team Interdipartimentale delle Vie Aeree – Direttore: Dottor Michele Torre

Studio multicentrico su tumori primitivi della via aerea (in corso analisi dei dati).

Prosecuzione di studi di genetica su pazienti con S Poland.

Definizione di nuova classificazione anomalie toraciche in S Poland.

U.O.S.D. Centro di Anestesiologia, Terapia del dolore acuto e procedurale – Direttore: Dottor Giovanni Montobbio

Prosecuzione studio GAS (General versus Locoregional anesthesia in neonatal).

Costo/beneficio utilizzo dell'ecografia nell'impianto di cateteri venosi centrali anche con l'impiego di nuove metodologie di impianto.

Applicazione di nuove modalità di care dei cateteri venosi centrali a lunga e media permanenza.

U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica – Direttore: Dottor Andrea Moscatelli

L'attività di ricerca ha avuto come oggetto principale i supporti extra-corporei in terapia intensiva neonatale e pediatrica, con particolare riferimento all'ECMO ed alla CRRT. E' stata descritta una nuova strategia di supporto extra-corporeo in ECMO veno-venoso per pazienti affetti da ernia diaframmatica congenita. E' stato descritto un nuovo approccio al trattamento dello shock settico in pediatria, che prevede la modulazione dell'infiammazione con membrane ad elevato cutoff e colonne ad assorbimento per mediatori dell'infiammazione.

E' stato proposto uno studio multicentrico sull'argomento. La U.O.S.D. è coinvolta in svariati progetti di ricerca sul trattamento e la prevenzione delle infezioni in terapia intensiva neonatale e pediatrica. Ulteriore ambito di ricerca è il monitoraggio emodinamico avanzato in terapia intensiva neonatale e pediatrica.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, Stuefer J, Stagnaro N, Siciliano V, Molinaro S, Sicari R, Festa P.	Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up	Int J Cardiovas Imag 2016; 32: 1441-1449	1.88	4
Aloi M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, Gasparetto M, Martinelli M, Alvisi P, Illiceto MT, Valenti S, Distante M, Pellegrino S, Gatti S, Arrigo S, Civitelli F, Martellosi S.	SIGENP IBD Working Group. - Effect of Early Versus Late Azathioprine Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis	Inflamm Bowel Dis 2016; 22(7): 1647-1654	4.358	6
Averna M, Bavestrello M, Cresta F, Pedrazzi M, De Tullio R, Minicucci L, Sparatore B, Salamino F, Pontremoli S, Melloni E.	Abnormal activation of calpain and protein kinase C δ promotes a constitutive release of matrix metalloproteinase 9 in peripheral blood mononuclear cells from cystic fibrosis patients	Arch Biochem Biophys 2016; 604: 103-112	2.807	2
Bacci G, Paganin P, Lopez L, Vanni C, Dalmastrì C, Cantale C, Daddiego L, Perrotta G, Dolce D, Morelli P, Tuccio V, De Alessandri A, Fiscarelli EV, Taccetti G, Lucidi V, Bevivino A, Mengoni A.	Pyrosequencing Unveils Cystic Fibrosis Lung Microbiome Differences Associated with a Severe Lung Function Decline	Plos One 2016; 11(6): e0156807	3.057	3
Bagatell R, McHugh K, Naranjo A, Van Ryn C, Kirby C, Brock P, Lyons KA, States LJ, Rojas Y, Miller A, Volchenbom SL, Simon T, Krug B, Sarnacki S, Valteau-Couanet D, von Schweinitz D, Kammer B, Granata C, Pio L, Park JR, Nuchtern J.	Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study	J Clin Oncol 2016; 34: 740-746	20.982	7.5
Baldelli I, Santi P, Dova L, Cardoni G, Ciliberti R, Franchelli S, Merlo DF, Romanini MV.	Body Image Disorders and Surgical Timing in Patients Affected by Poland Syndrome: Data Analysis of 58 Case Studies	Plast Reconstr Surg 2016; 137: 1273	3.087	6
Bellini C, Risso FM, Calevo MG, Ramenghi LA.	Neonatal emergency transport has played a key role in the regionalisation of perinatal care in the Liguria Region of Italy	Acta Paediatr 2016; 105: 717-718	1.647	4
Bellini C, Risso FM.	Phototherapy in transport for neonates with unconjugated hyperbilirubinaemia	J Paediatr Child H 2016; 52: 67-71	1.477	1
Benini F, Piga S, Zangardi T, Messi G, Tomasello C, Pirozzi N, Cuttini M; PIPER Study Group, Piccotti E, Manfredini L.	Nationwide study of headache pain in Italy shows that pain assessment is still inadequate in paediatric emergency care	Acta Paediatr 2016; 105: e200-e208	1.647	0.8
Bernardini FP, Cetinkaya A, Capris P, Rossi A, Kaynak P, Katowitz JA.	Orbital and Periorbital Extension of Congenital Dacryocystoceles: Suggested Mechanism and Management	Ophthal Plast Recons 2016; 32: e101-104	0.991	0.5.
Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM.	Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network	Clin Exp Immunol 2016; 183: 166-174	3.148	4

Boaretto F, Snijders D, Salvoro C, Spalletta A, Mostacciolo ML, Collura M, Cazzato S, Girosi D, Silvestri M, Rossi GA, Barbato A, Vazza G.	Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia by a Targeted Next-Generation Sequencing Panel: Molecular and Clinical Findings in Italian Patients	J Mol Diagn 2016; 18(6): 912-922	5.201	3
Bonanni A, Bertelli E, Moscatelli A, Lampugnani E, Bodria M, Ravani P, Ghiggeri GM.	Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment	Brit J Clin Pharmacol 2016; 82: 1146-1148	3.83	6
Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A.	Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock	Crit Care 2016; 20: 366	4.95	6
Bramuzzo M, Martellosi S, Torre G, Cardile S, Arrigo S, Vignola S, Ferrari F, Zuin G, Illiceto MT, Gasparetto M, Pellegrino S, Romano C, Maggiore G, Montico M, Aloï M; SIGENP IBD Group.	Clinical Features and Risk Factors of Autoimmune Liver Involvement in Pediatric Inflammatory Bowel Disease	J. Pediatr Gastr Nutr 2016; 63(2): 259-264	2.4	6
Bruschettini M, Romantsik O, Ramenghi Luca A, Zappettini S, O'Donnell CP, Calevo MG.	Needle aspiration versus intercostal tube drainage for pneumothorax in the newborn	Cochrane DB Syst Rev 2016; 11: CD011724	6.035	6
Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG.	Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants	Cochrane DB Syst Rev 2016; 3: CD011636	6.035	6
Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG.	Heparin for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants	Cochrane DB Syst Rev 2016; 5(5): CD011718	6.035	6
Bruschettini M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG.	Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality	Cochrane DB Syst Rev 2016; 2: CD011494	6.035	6
Bruschettini M, Zappettini S, Moja L, Calevo MG.	Frequency of endotracheal suctioning for the prevention of respiratory morbidity in ventilated newborns	Cochrane DB Syst Rev 2016; 3: CD011493	6.035	6
Bruschi M, Petretto A, Bertelli R, Galetti M, Bonanni A, Pratesi F, Migliorini P, Candiano G, Vaglio A, Ghiggeri GM.	Post-translational modified proteins are biomarkers of autoimmune-processes: NETosis and the inflammatory-autoimmunity connection	Clin Chim Acta 2016; 464: 12-16	2.799	6
Bruschi M, Santucci L, Ravera S, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, Lavarello C, Inglese E, Ramenghi LA, Petretto A, Ghiggeri GM, Panfoli I.	Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability	J Proteomics 2016; 136: 25-34	3.888	6
Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A; GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators.	Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study	J Endocrinol Invest 2016; 39: 667-677	1.994	1
Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, Dall'Oglio L, Rea F, de'Angelis GL, Bizzarri B, Guariso G, Masci E, Staiano A, Miele E, Romano C.	Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children	World J Gastroenterol 2016; 7: 1877-1883	2.787	2
Caridi G, Gulec EY, Campagnoli M, Lugani F, Onal H, Kilic D, Galliano M, Minchiotti L.	A nucleotide deletion and frame-shift cause analbuminemia in a Turkish family	Biochem Medica 2016; 26(2): 264-271	3.051	6
Caridi G, Thomas W, Campagnoli M, Lugani F, Galliano M, Minchiotti L.	A novel splicing mutation in the albumin gene (c.270+1G>T) causes analbuminaemia in a German infant.	Ann Clin Biochem 2016; 53(5): 615-619	2.119	4

Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, Zucchini S, Scaramuzza A, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Chiari G, D'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Patera IP, Toni S, Tumini S, Rabbone I, Lombardo F, Carle F, Gesuita R.	Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. - High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013	Sci Rep-UK 2016; 6: 38844	5.228	6
Ciprandi G, Tosca MA, Cirillo I, Gallo F, Ricciardolo FL, Sadatsafavi M, Mark FitzGerald J.	The asthma control in daily practice	Allergy 2016; 71: 907-909	6.335	3
Comoli P, Cioni M, Tagliamacco A, Quartuccio G, Innocente A, Fontana I, Trivelli A, Magnasco A, Nocco A, Klersy C, Rubert L, Ramondetta M, Zecca M, Garibotto G, Ghiggeri GM, Cardillo M, Nocera A, Ginevri F.	Acquisition of C3d-binding activity by de novo donor-specific HLA antibodies correlates with graft loss in non-sensitized pediatric kidney recipients	Am J Transplant 2016; 16: 2106-2116	5.669	6
Cozzani M, Ragazzini G, Delucchi A, Barreca C, Rinchuse DJ, Servetto R, Calevo MG, Piras V.	Self-reported pain after orthodontic treatments: a randomized controlled study on the effects of two follow-up procedures	Eur J Orthodont 2016; 38(3): 266-271	1.483	2
Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children.	Henoch-Schonlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study	Ital J Pediatr 2016; 11: 41-48	1.614	4
Damasio MB, Magnaguagno F, Stagnaro G.	Whole-body MRI: non-oncological applications in paediatrics	Radiol Med 2016; 121: 454-461	1.523	2
Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi LA, Romagnoli C, Salvatori E, Rosignoli MT, Lipone P, Comandini A.	Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial	Trials 2016; 17: 182	1.859	1
Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, Hardy P, Hunt RW, Takagi MJ, Giribaldi G, Hartmann PL, Salvo I, Morton NS, von Ungern Sternberg BS, Locatelli BG, Wilton N, Lynn A, Thomas JJ, et al.	Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial	Lancet 2016; 387: 239-250	44.002	15
Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, McCann ME.	Outcomes in the trial registry should match those in the protocol - Authors' reply	Lancet 2016; 388: 341	44.002	7.5
Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, McCann ME.	The GAS trial - Authors' reply	Lancet 2016; 387: 1615	44.002	7.5
de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, Gastaldi R, Vigone MC, Biffanti R, Frizziero D, Mandarà L, Prontera P, Salerno M, Maghnie M, Tiso N, Radetti G, Weber G, Persani L.	JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects	J Clin Endocr Metab 2016; 101: 861-870	5.531	3

Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, Patti G, Loche S, Maghnie M.	Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age	Best Pract RES Cl En 2016; 30: 705-736	5.07	6
Disma N, Hansen TG.	Paediatric anaesthesia and neurotoxicity: can we translate findings from animals to humans?	Minerva Anesthesiol 2016; 82(7): 791-796	2.036	4
Disma N, Leva B, Dowell J, Veyckemans F, Habre W.	Assessing anaesthesia practice in the vulnerable age group: NECTARINE: A European prospective multicentre observational study	Eur J Anaesth 2016; 33: 233-235	3.634	4
Disma N, Mondardini MC, Terrando N, Absalom AR, Bilotta F.	A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research	Pediatr Anesth 2016; 26: 6-36	2.082	4
Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, Tovo PA, Corraera A, Villani A, Sacco O, Tenero L, Dones P, Gambino M, Zampiero A, Principi N; Ita CAP Study Group.	Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia	Plos One 2016; 11: e0163262	3.057	6
Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, Kuehni CE, Haupt R, Alessi D, Byrne J, Bardi E, Jakab Z, Grabow D, Garwicz S, Jankovic M, Levitt GA, Skinner R, Zdravec Zaletel L, Hjorth L, Tissing WJ, de Vathaire F, Hawkins MM, Kremer LCM, PanCareSurFup consortium.	Late Cardiac Events after Childhood Cancer: Methodological Aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup	Plos One 2016; 11(9): e0162778	3.057	6
Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, Passera S, Sirgiovanni I, Dessimone F, Consonni D, Acaia B, Ramenghi LA, Mosca F.	The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes	Am J Perinat 2016; 33: 63-70	1.677	2
Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, Panigada S, Gironi D, Magnano GM, Rossi GA.	Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children	Pediatr Pulm 2016; 51: 286-294	2.85	6
Gigante M, Santangelo L, Diella S, Caridi G, Argentiero L, D'Alessandro MM, Martino M, Stea ED, Ardissino G, Carbone V, Pepe S, Scrutinio D, Maringhini S, Ghiggeri GM, Grandaliano G, Giordano M, Gesualdo L.	Mutational Spectrum of CYP24A1 Gene in a Cohort of Italian Patients with Idiopathic Infantile Hypercalcemia	Nephron Exp Nephrol 2016; 133(3): 193-204	1.531	2
Gigliotti AR, De Ioris MA, De Grandis E, Podda M, Cellini M, Sorrentino S, De Bernardi B, Paladini D, Gandolfo C.	Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth	Pediatr Hemat Oncol 2016; 33: 94-101	1.09	2
Guglieri E, Guida E, Di Grazia M, Franza F, Lisa F, Mattioli G, Rigamonti W, Pompei V.	Informative nursery rhymes: a pilot study of children's satisfaction	Minerva Pediatr 2016; 68(5): 355-359	0.532	0.5

Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S.	Cut-off limits of peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD	Eur J Endocrinol 2016; 175: 41-47	3.892	3
Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ.	Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry	Pediatr Nephrol 2016; 31: 2055-2064	2.338	3
Harley ME, Murina O, Leitch A, Higgs MR, Bicknell LS, Yigit G, Blackford AN, Zlatanou A, Mackenzie KJ, Reddy K, Halachev M, McGlasson S, Reijns MA, Fluteau A, Martin CA, Sabbioneda S, Elcioglu NH, Altmoller J, Thiele H, Greenhalgh L, Chessa L, Maghnie M, et al.	TRAIP promotes DNA damage response during genome replication and is mutated in primordial dwarfism	Nat Genet 2016; 48: 36-43	31.616	7.5
Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Lofqvist C, van Marter L, van Weissenbruch M, Ramenghi Luca A, Beardsall K, Dunger D, Hard AL, Smith LE.	Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on fetal and preterm infant development	Acta Paediatr 2016; 105: 576-586	1.647	2
Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Ramenghi LA, Löfqvist C, Smith LE, HårdAL.	IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity	Growth Horm IGF Res 2016; 30-31: 75-80	1.448	0.5
Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Ramenghi LA, Lofqvist C, Smith LE, Hard AL.	Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants	Am J Perinat 2016; 33(11): 1067-10-71	1.677	2
Iughetti L, Tornese G, Street ME, Napoli Flavia, Giavoli C, Antoniazzi F, Stagi S, Luongo C, Azzolini S, Ragusa L, Bona G, Zecchino C, Aversa T, Persani L, Guazzarotti L, Zecchi E, Pietropoli A, Zucchini S.	Long-term safety and efficacy of Omnitrope, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study	Ital J Pediatr 2016; 42: 93	1.614	2
Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JS.	Prevalence of Prenatal Brain Abnormalities in Fetuses with Congenital Heart Disease: Systematic Review	Ultrasound Obst Gyn 2016; 48: 296-307	4.254	3
Krischock LA, van Stralen KJ, Verrina Enrico, Tizard EJ, Bonthuis M, Reusz G, Hussain FK, Jankauskiene A, Novljan G, Spasojevic-Dimitrijeva B, Podracka L, Zaller V, Jager KJ, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry.	Anemia in children following renal transplantation-results from the ESPN/ERA-EDTA Registry	Pediatr Nephrol 2016; 31: 325-333	2.338	6
Lanari M, Vandini S, Prinelli F, Adorni F, DI Santo S, Silvestri M, Musicco M; Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization.	Exposure to vehicular traffic is associated to a higher risk of hospitalization for bronchiolitis during the first year of life	Minerva Pediatr 2016; 68: 391-397	0.532	1
Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, de Keizer B, Beek FJ, Hobbelenk MG, Fijnheer R, Stoker J, Nieuvelstein RA.	Accuracy of whole-body MRI in the assessment of splenic involvement in lymphoma	ACTA Radiol 2016; 57: 142-151	2.009	1

Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, Caruso Nicoletti M, Cappa M, Longobardi S, Maghnie M, Perrone R.	Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easy podâ,ç device	J Endocrinol Invest 2016; 39: 1419-1424	1.994	0.5
Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojevc B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry.	Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry	Nephrol Dial Transpl 2016; 31: 317-324	4.085	6
Marchetti F, Bonati M, Maestro A, Zanon D, Rovere F, Arrighini A, Barbi E, Bertolani P, Biban P, Dalt L, Guala A, Mazzoni E, Pazzaglia A, Perri PF, Reale A, Renna S, Urbino AF, Valletta E, Vitale A, Zangardi T, Clavenna A, Ronfani L; et al.	Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial	Plos One 2016; 23: e0165441	3.057	3
Marchisio P, Pipolo C, Landi M, Consonni D, Mansi N, Di Mauro G, Salvatici E, Di Pietro P, Esposito S, Felisati G, Principi N; Italian Earwax Study Group.	Cerumen: A fundamental but neglected problem by pediatricians	Int J Pediatr Otorhi 2016; 87: 55-60	1.125	2
Martino F, Malova M, Cesaretti C, Parazzini C, Doneda C, Ramenghi LA, Rossi A, Righini A.	Prenatal MR imaging features of isolated cerebellar haemorrhagic lesions	Eur Radiol 2016; 26: 2685-2696	3.64	3
Mastrorilli C, Tripodi S, Caffarelli C, Perna S, Di Rienzo Businco A, Sfika I, Asero R, Dondi A, Bianchi A, Povesi Dascola C, Ricci G, Cipriani F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, Frediani T, Frediani S, Macri F, Pistoletti C, Dello Iacono I, Patria MF, Varin E, Peroni D, Comberati P, Chini L, Moschese V, Lucarelli S, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Olcese R, et al.	Endotypes of Pollen Food Syndrome in Children with Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: a molecular classification	Allergy 2016; 71: 1181-1191	6.335	6
Mattioli G, Pio L, Disma N, Torre M, Sacco O, Pistorio A, Zanaboni C, Montobbio G, Barra F, Ramenghi LA.	Congenital Lung Malformations: Shifting from Open to Thoracoscopic Surgery	Pediatr Neonatol 2016; 57: 463-466	1.319	2
Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, Jager KJ, Balat A, Benetti E, Godefroid N, Edvardsson VO, Heaf JG, Jankauskiene A, Kerecuk L, Marinova S, Puteo F, Seeman T, Zurowska A, Pirenne J, Schaefer F, Groothoff JW; ESPN/ERA-EDTA Registry, Enrico V.	Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry	Am J Kidney Dis 2016; 68: 782-788	6.269	1.2
Moresco L, Bruschetti M, Cohen A, Gaiero A, Calevo MG.	Salbutamol for transient tachypnea of the newborn	Cochrane DB Syst Rev 2016; 23(5): CD011878	6.035	6
Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M.	Epinephrine for transient tachypnea of the newborn.	Cochrane DB Syst Rev 2016; 23(5): CD011877	6.035	6
Moscattelli A, Pezzato S, Lista G, Petrucci L, Buratti S, Castagnola E, Tuo P.	Venovenous ECMO for Congenital Diaphragmatic Hernia: Role of Ductal Patency and Lung Recruitment	Pediatrics 2016; 138: e20161034	5.196	6

Murtas C, Ghiggeri GM.	Membranous glomerulonephritis: histological and serological features to differentiate cancer-related and non-related forms	J Nephrol 2016; 29: 469-478.	1.352	2
Paglalunga F, Consolo S, Pecoraro C, Vidal E, Gianoglio B, Puteo F, Picca S, Saravo MT, Edefonti A, Verrina E.	Chronic haemodialysis in small children: a retrospective study of the Italian Pediatric Dialysis Registry	Pediatr Nephrol 2016; 31: 833-841	2.338	6
Paladini D, Alfirevic Z, Carvalho JS, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Gardiner H.	Prenatal counselling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease. The results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution	Ultrasound Obst Gyn 2016; 47: 667-671	4.254	6
Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E.	Assessment of fetal optic chiasm: an echoanatomic and reproducibility study	Ultrasound Obst Gyn 2016; 48: 727-732	4.254	6
Panfoli I, Cassanello M, Bruschetini M, Colella M, Cerone R, Ravera S, Calzia D, Candiano G, Ramenghi LA.	Why do premature newborn infants display elevated blood adenosine levels?	Med Hypotheses 2016; 90: 53-56	1.136	1
Panfoli I, Ravera S, Podestà M, Cossu C, Santucci L, Bartolucci M, Bruschi M, Calzia D, Sabatini F, Bruschetini M, Ramenghi LA, Romantsik O, Marimpietri D, Pistoia V, Ghiggeri GM, Frassoni F, Candiano G, Ramenghi LA.	Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants	Faseb J 2016; 30: 1416-1424	5.299	6
Parodi A, Ramenghi LA, Malova M, Tortora D, Severino M, Morana G, Rossi A.	Crossed Pontine Hemiatrophy Associated with Unilateral Cerebellar Hemorrhage in Premature Infants.	Neuropediatrics 2016; 47: 404-407	1.291	2
Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T, Molina-David J, Ge M, Lassenius MI, Forsblom C, Lehto M, Groop PH, Kretzler M, Eddy S, Martini S, Reich H, Wahl P, Ghiggeri GM, Faul C, Burke GW 3rd, Kretz O, Huber TB, et al.	Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury	J Clin Invest 2016; 126: 3336-3350	12.575	5
Pini Prato A, Pio L, Leonelli L, Pistorio A, Crocco M, Arrigo S, Gandullia P, Mazzola C, Sanfilippo F, Barabino A, Mattioli G.	Morbidity and Risk Factors of Laparoscopic-Assisted Ileostomies in Children With Ulcerative Colitis	J Pediatr Gastr Nutr 2016; 62: 858-862	2.4	6
Pini Prato A, Zanaboni C, Mosconi M, Mazzola C, Muller L, Meinero PC, Faticato MG, Leonelli L, Montobbio G, Disma N, Mattioli G.	Preliminary results of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) in children	Tech Coloproctol 2016; 20: 279-285	2.32	4
Pio L, Carlucci M, Leonelli L, Erminio G, Mattioli G, Torre M.	Minimally Invasive Repair of Pectus Excavatum Without Bar Stabilizers Using Endo Close	J Laparoendosc Adv S 2016; 26: 148-152	1.297	2
Pongiglione G, Possidoni A, di Luzio Papparatti U, Costanzo AM, Gualberti G, Bonvicini M, Rimini A, Agnoletti G, Calabrò MP, Pozzi M, Tumbarello R, Salice P, Fiorini P, Russo MG, Milanese O.	Incidence of Respiratory Disease During the First Two Years of Life in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Italy: A Retrospective Study	Pediatr Cardiol 2016; 37: 1581-1589	1.452	1
Ravani P, Bonanni Alice, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM.	Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children	Clin J Am Soc Nephro 2016; 11: 710-720	4.657	6

Romanini MV, Catalan, Torre M, Santi P, Dova L, Valle M, Martinoli C, Baldelli I.	Proposal of the TBN Classification of Thoracic Anomalies and Treatment Algorithm for Poland Syndrome	Minerva Anesthesiol 2016; 82(7): 791-796	2.036	4
Romantsik O, Bruschettoni M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG.	Heparin for the treatment of thrombosis in neonates	Cochrane DB Syst Rev 2016; 11: CD012185	6.035	6
Romantsik O, Calevo MG, Norman E, Bruschettoni M.	Clonidine for neonates receiving mechanical ventilation	Cochrane DB Syst Rev 2016 CD012468:	6.035	6
Rondelli R, Jankovic M, Soresina A, Valsecchi MG, De Rosa M, Cuttini M, Haupt R, Aricò M, Bisogno G, Locatelli F, Magnani C, Merletti F, Zecca M, Pession A.	The contribution of the Italian Association of paediatric haematology and oncology (AIEOP)	Epidemiol Prev 2016; 40: 23-27	0.924	0.5
Rossi G A, Silvestri M, Colin AA.	Viral Bronchiolitis in Children	New Engl J Med 2016; 374: 18	59.558	7.5
Rossi V, Mazzola C, Leonelli L, Gandullia P, Arrigo S, Pedemonte M, Schiaffino MC, Mancardi M, Sacco O, Disma N, Zanaboni C, Montobbio G, Barabino A, Mattioli G.	Long-term outcome and need of re-operation in gastro-esophageal reflux surgery in children	Pediatr Surg Int 2016; 32: 277-283	1.01	2
Rossi V, Mosconi M, Nozza P, Murgia D, Mattioli G, Ceccherini I, Pini Prato A.	Chronic intestinal pseudo-obstruction in a child harboring a founder Hirschsprung RET mutation	Am J Med Genet A 2016; 170A: 2400-2403	2.082	2
Rossi V, Torino G, Gerocarni Nappo S, Mele E, Innocenzi M, Mattioli G, Capozza N.	Urological complications following kidney transplantation in pediatric age: A single-center experience	Pediatr Transplant 2016; 20: 485-491	1.284	1
Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, Clementi M, Guzzetti S, Tabano S, Miozzo M, Sirchia S, Finelli P, Prontera P, Maitz S, Sorge G, Calcagno A, Maghnie M, Divizia MT, Melis D, Manfredini E, Ferrero GB, Pecile V, Larizza L.	A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes	Clin Epigenetics 2016; 8: 40	4.327	3
Sacco O, Moscatelli A, Conte M, Grasso C, Magnano GM, Sementa AR, Martelli A, Rossi GA.	Long-Term Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridging Strategies to Lung Transplantation in Rapidly Devastating Isolated Langerhans Cell Histiocytosis	Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 941-943	2.634	6
Sacco O, Santoro F, Ribera E, Magnano GM, Rossi GA.	Short-length ligamentum arteriosum as a cause of congenital narrowing of the left main stem bronchus	Pediatr Pulm 2016; 51: 1356-1361	2.85	6
Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Confetto S, Zanfardino A, Toni S, Piccini B, Zioutas M, Marigliano M, Cauvin V, Franceschi R, Rabbone I, Predieri B, Schiaffini R, Salvatoni A, Reinstadler P, Berioli G, Cherubini V, d'Annunzio G; Diabetology (ISPED).	Celiac Disease Negatively Influences Lipid Profiles in Young Children With Type 1 Diabetes: Effect of the Gluten-Free Diet	Diabetes Care 2016; 39: e119-120	8.934	8

Salardi S, Porta M, Maltoni G, Cerutti F, Rovere S, Iafusco D, Tumini S, Cauvin V, Zucchini S, Cadario F, d'Annunzio G, Toni S, Salvatoni A, Zedda MA, Schiaffini R; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED).	Ketoacidosis at diagnosis in childhood-onset diabetes and the risk of retinopathy 20years later	J Diabetes Complicat 2016; 30: 55-60	2.955	4
Santucci L, Candiano Giovanni, Anglani F, Bruschi M, Tosetto E, Cremasco D, Murer L, D'Ambrosio C, Scaloni A, Petretto A, Caridi G, Rossi R, Bonanni A, Ghiggeri GM.	Urine proteome analysis in Dent's disease shows high selective changes potentially involved in chronic renal damage	J Proteomics 2016; 130: 26-32	3.888	6
Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, Ramenghi LA, Simioni P; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI); Neonatal Working Group of the Registro Trombosi Infantili RITI	Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis	J Pediatr-US 2016; 171: 60-66	3.89	6
Semeraro F, Scapigliati A, Di Marco S, Boccuzzi A, De Luca M, Panzarino B, Cataldi W, Scelsi S, Ristagno G.	Is investing on social networks a winning strategy to promote cardiopulmonary resuscitation guidelines? A supportive example from Italy	Resuscitation 2016; 107: e5-e6.	5.414	3
Senes FM, Catena N, Dapelo E, Senes J.	Correction of elbow flexion contracture by means of olecranon resection and anterior arthrolysis in obstetrical brachial plexus palsy sequelae	J Pediatr Orthop B 2016; 26: 14-20	0.449	1
Sénès FM, Catena N, Dapelo E, Senes J.	Nerve Transfer for Elbow Extension in Obstetrical Brachial Plexus Palsy	Ann Acad Med Singap 2016; 45(5): 221-224	1.041	2
Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, Anarat A, Sallay P, Ozaltin F, Zurowska A, Jankauskiene A, Montini G, Charbit M, Schaefer F, Wuhl E; ESCAPE Trial Group.	Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD	J Am Soc Nephrol 2016; 27: 314-322	8.491	8
Silvestri M, Marando F, Costanzo AM, di Luzio Paparatti U, Rossi GA.	Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization in premature infants who did not receive palivizumab prophylaxis in Italy: a retrospective analysis from the Osservatorio Study	Ital J Pediatr 2016; 42: 40	1.614	4
Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A.	Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans	Clin Exp Immunol 2016; 183: 157-165	3.148	2
Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, Kuehni CE, Raes A, Cornelissen EA, O'Brien C, Papachristou F, Schaefer F, Groothoff JW, Jager KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry Study Group, Verrina E.	Racial Disparities in Access to and Outcomes of Kidney Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: Results From the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry	Am J Kidney Dis 2016; 67: 293-301	6.269	1.2

Toma P, Bertaina A, Castagnola E, Colafati GS, D'Andrea ML, Finocchi A, Lucidi V, Mastronuzzi A, Granata C.	Fungal infections of the lung in children	Pediatr Radiol 2016; 46: 1856-1865	1.525	4
Tomà P, Granata C.	Pediatric radiology: current status and perspectives	Radiol Med 2016; 121: 327-328	1.523	2
Tosca MA, Pistorio A, Rossi GA, Ciprandi G.	Cow's Milk Allergy: the Relevance of IgE	Allergy Asthma Immun 2016; 8: 86-87	2.309	1
Tosca MA, Silvestri M, Solari N, Rossi GA, Ciprandi G.	Inflammation Markers and FEF25-75: A Relevant Link in Children With Asthma	Allergy Asthma Immun 2016; 8: 84-85	2.309	2
Vagge A, Camicione P, Nicolò M, Capris P.	Correspondence	Retina-J Ret Vit Dis 2016; 36(10): e99-e100	3.039	3
Vagge A, Capris P, Traverso CE.	Choroidal Abnormalities Detected by Near-Infrared Imaging (NIR) in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)	Invest Ophth Vis Sci 2016; 57: 774	3.427	6
van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, Levine JM, van Dulmen-den Broeder E, di Iorgi Natascia, Albanese A, Armenian SH, Bhatia S, Constine LS, Corrias A, Deans R, Dirksen U, Gracia CR, Hjorth L, Kroon L, Lambalk CB, Landier W, Levitt G, Leiper A, Meacham L, Mussa A, Neggers SJ, Oeffinger KC, Revelli A, van Santen HM, Skinner R, Toogood A, Wallace WH, Haupt R.	Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium	J Clin Oncol 2016; 34(28): 3440-3450	20.982	15
Varela P, Pio L, Brandigi E, Paraboschi I, Khen-Dunlop N, Hervieux E, Muller C, Mattioli G, Sarnacki S, Torre M.	Tracheal and bronchial tumors	J Thorac Dis 2016; 8: 3781-3786	1.649	2
Varela P, Pio L, Torre M.	Primary tracheobronchial tumors in children	Semin Pediatr Surg 2016; 25: 150-155	1.624	4
Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri GM.	Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab	Pediatr Nephrol 2016; 32: 181-184	2.338	6
Wu LH, Xie HN, Paladini D, Zheng J, Du L, Lin MF.	Azygos Vein Z Scores in Healthy Fetuses and Fetuses With Venous Malformations Related to the Azygos Vein	J Ultras Med 2016; 35: 2563-2574	1.544	2
Zucchini S, Scaramuzza AE, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, d'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Maltoni G, Patera IP, Toni S, Tumini S, Rabbone I, Diabetes Study Group Of The Italian Society For Pediatric Endocrinology And Diabetology Isped	A Multicenter Retrospective Survey regarding Diabetic Ketoacidosis Management in Italian Children with Type 1 Diabetes	J Diabetes Res 2016; 2016: 5719470	2.431	2